

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 juillet 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/058815 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07K 14/435, C12N**  
15/12, 15/63, 5/10, C12Q 1/68, C07K 16/18, G01N 33/68,  
A61K 48/00, 39/395, 38/17, A61P 35/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/003895

(22) Date de dépôt international :  
24 décembre 2003 (24.12.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/16648 24 décembre 2002 (24.12.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3 rue Michel-Ange, F-75794 Cedex  
16 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GIORGI,**  
Dominique [FR/FR]; 391 rue du Mas du Juge, F-34980  
Saint Gely du Fesc (FR). **ROUQUIER,** Sylvie [FR/FR];  
391 rue du Mas du Juge, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR).  
**SAFFIN,** Jean-Michel [FR/FR]; 59 rue Michel Teule,  
Résidence Parc d'Alco, Appt 125, F-34080 Montpellier  
(FR).

(74) Mandataire : **CABINET ORES**; 36 rue de St Péters-  
bourg, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 17 mars 2005

Date de publication des revendications modifiées: 6 mai 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: CENTROSOME-ASSOCIATED PROTEIN AND APPLICATIONS THEREOF

(54) Titre : PROTEINE ASSOCIEE AUX CENTROSOMES ET SES APPLICATIONS

(57) Abstract: The invention relates to a novel centrosome-associated protein, to the polynucleotide coding for the aforementioned protein and to the applications of said protein and polynucleotide. The overexpression of the inventive protein disrupts the mitotic spindle assembly and leads to aberrant and abortive mitoses.

(57) Abrégé : L'invention est relative une nouvelle protéine associée aux centrosomes, au polynucléotide codant pour ladite protéine ainsi qu'aux applications de ladite protéine et dudit polynucléotide. La surexpression de la protéine selon l'invention entraîne des perturbations dans l'organisation du fuseau mitotique et induit des mitoses aberrantes et abortives.

WO 2004/058815 A3

## REVENDEICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 16 February 2005 (16.02.05);  
revendications originales 1-39 remplacées par les revendications modifiées 1-27 (6 pages)]

1°) Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un principe actif sélectionné dans le groupe constitué par :

- 5 a) une protéine dénommée ASAP sélectionnée dans le groupe constitué par la protéine humaine de séquence SEQ ID NO : 1 et les protéines dont la séquence présente, au moins 80 % d'identité ou au moins 90 % de similarité, de préférence au moins 90 % d'identité ou au moins 95 % de similarité avec la totalité de la séquence SEQ ID NO : 1,
- 10 b) un peptide d'au moins 10 acides aminés consécutifs de la protéine définie en a),
- c) un anticorps mono- ou polyclonal capable de reconnaître spécifiquement la protéine définie en a) ou le peptide défini en b),
- d) un polynucléotide codant pour la protéine définie en a) ou le peptide défini en b), ou bien un polynucléotide antisens du précédent,
- 15 e) un fragment polynucléotidique d'au moins 15 nucléotides consécutifs du polynucléotide défini en d) ou un fragment anti-sens du précédent,
- f) un vecteur d'expression comprenant le polynucléotide défini en d) ou le fragment défini en e) et
- 20 g) une cellule hôte transformée par le polynucléotide défini en d), le fragment défini en e) ou le vecteur défini en f).

2°) Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit polynucléotide ou ledit fragment sont sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO : 15 à 30 et 45, et les séquences antisens des précédentes.

25 3°) Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite protéine ou ledit peptide sont sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO : 2 à 14 et 46 à 53.

4°) Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit anticorps reconnaît spécifiquement la protéine de séquence SEQ ID NO : 1 ou 46, ou bien l'un au moins des peptides de séquence SEQ ID NO : 2 à 14 et 47 à 53.

AJ275277, AI414381, BB125476, BB430961, BE232162, BQ121419, BQ121418, BG591509, BF457670, AL897593, AL897592, BM926692, BM538559, BI759567, AL601021, AL598780, AU222540, BG567619, AU166296, BF889835, AU164011, AV656025, BF343454, AW262441, AW237952 dans la base de données GenBank, et

5 les fragments d'au moins 15 nucléotides consécutifs des séquences précédentes.

9°) Utilisation d'un anticorps tel que défini à la revendication 1 ou à la revendication 4, pour la détection et/ou la sélection de cellules présentant des perturbations dans l'organisation du fuseau mitotique et/ou une induction des mitoses aberrantes et abortives liées à la surexpression de la protéine telle que définie à la

10 revendication 1.

10°) Protéine isolée, dénommée ASAP, caractérisée en ce qu'il s'agit de la protéine humaine de séquence SEQ ID NO : 1 ou de la protéine murine de séquence SEQ ID NO : 46.

11°) Peptide, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un fragment de la

15 protéine selon la revendication 10, sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO : 2 à SEQ ID NO : 14 et 47 à 53.

12°) Anticorps mono- ou polyclonal, caractérisé en ce qu'il reconnaît, parmi les protéines associées aux microtubules ou MAPs, uniquement et spécifiquement la protéine selon la revendication 10 ou bien un ou plusieurs peptides

20 selon la revendication 11.

13°) Polynucléotide isolé, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par :

- l'ADNc de séquence SEQ ID NO : 15 codant pour la protéine ASAP humaine selon la revendication 10,

25 - l'ADNc de séquence SEQ ID NO : 45 codant pour la protéine ASAP murine selon la revendication 10,

- le fragment d'ADN génomique de 29800 nucléotides présentant la séquence SEQ ID NO : 16, correspondant au gène *asap* humain, et

- les polynucléotides complémentaires des précédents, sens ou anti-

30 sens.

- une deuxième étape de mise en contact desdits ARN avec une sonde telle que définie à l'une quelconque des revendications 7, 8 ou 14 préalablement marquée dans des conditions classiques d'hybridation entre les ARN et la sonde, et

5 - une troisième étape de révélation par tout moyen approprié des hybrides formés.

21°) Méthode selon la revendication 20, dans laquelle la deuxième étape est une étape de transcription inverse et/ou d'amplification des transcrits, réalisée à l'aide d'une paire d'amorces selon la revendication 15 et la troisième étape est une étape de révélation par tout moyen approprié des acides nucléiques amplifiés.

10 22°) Méthode selon l'une quelconque des revendications 20 ou 21, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre une étape d'évaluation du taux de transcription du gène par comparaison à un témoin préalablement choisi.

15 23°) Méthode de diagnostic d'une maladie génétique associée aux perturbations dans l'organisation du fuseau mitotique et/ou aux anomalies de la division cellulaire, caractérisée en ce qu'elle comprend la mise en évidence d'une altération fonctionnelle du gène codant pour la protéine ASAP telle que définie à la revendication 1, selon au moins les étapes suivantes :

- une première étape d'obtention par tout moyen approprié de l'ADN à partir d'un échantillon biologique,

20 - une deuxième étape de mise en contact desdits ADN avec une sonde telle que définie à l'une quelconque des revendications 7, 8 ou 14, préalablement marquée, dans des conditions classiques d'hybridation entre les ADN et la sonde et une troisième étape de révélation par tout moyen approprié des hybrides formés.

25 24°) Méthode selon la revendication 23, dans laquelle la deuxième étape est une étape d'amplification réalisée à l'aide d'une paire d'amorces selon la revendications 15 et la troisième étape, une étape de révélation par tout moyen approprié des acides nucléiques amplifiés formés.